

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)  
Trastuzumab-Deruxtecan (neues Anwendungsgebiet:  
Mammakarzinom, HER2+, nach 1 Vortherapie)

Vom 2. Februar 2023

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	11
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>12</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>12</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>12</b>
<b>2.5</b>	<b>Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Trastuzumab-Deruxtecan eingesetzt werden können</b> .....	<b>15</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>15</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>15</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Für zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Absatz 1b SGB V die Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V. Die ärztliche Behandlung mit einem solchen Arzneimittel unterliegt nicht der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den §§ 135, 137c oder 137h. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu) wurde am 1. Februar 2022 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 11. Juli 2022 hat Trastuzumab-Deruxtecan die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 27. Juli 2022 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zur Wirkstoff Trastuzumab-

Deruxtecan mit dem neuen Anwendungsgebiet (Enhertu als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2022 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu) gemäß Fachinformation**

Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 02.02.2023):**

Es handelt sich um eine Anwendungsgebietserweiterung für Trastuzumab-Deruxtecan als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.

Das Anwendungsgebiet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, ist Gegenstand des Beschlusses über die Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan vom 02.02.2023.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit einer Anti-HER2 basierten Therapie behandelt wurden

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trastuzumab-Deruxtecan als Monotherapie:

- Trastuzumab Emtansin

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen nach Zulassungsstatus der Arzneimittel folgende Wirkstoffe grundsätzlich zur Verfügung: zytotoxische Wirkstoffe wie 5-Fluorouracil, Capecitabin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Eribulin, Gemcitabin, Ifosfamid, Methotrexat, Mitomycin, Mitoxantron, Paclitaxel, Nab-Paclitaxel, Vinblastin, Vincristin und Vinorelbin und HER2-gerichtete Therapie Lapatinib, Trastuzumab und Trastuzumab Emtansin.

Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms bzw. zur endokrinen Therapie.

zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015
- Trastuzumab Emtansin: Beschluss vom 19. Juni 2014

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind; Stand 17. Oktober 2019:

- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung - § 4 Ausgeschlossene Methoden, in Kraft getreten am 19. Dezember 2019: Protonentherapie beim Mammakarzinom

- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und findet sich in der, dem pharmazeutischen Unternehmer mit der Niederschrift zugehenden, „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Information zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Es wird vorausgesetzt, dass Hormonrezeptor-positive Patienten zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht für eine endokrine Therapie in Frage kommen.

Unter den oben aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Das Behandlungskonzept des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses wird maßgeblich durch den HER2-Rezeptorstatus bestimmt. Beim Vorliegen eines HER2-positiven Tumorstatus wird laut Leitlinien im Rahmen der adjuvanten bzw. Erstlinientherapie regelhaft eine gegen HER2 gerichtete Therapie empfohlen. In der Therapie kommen dabei HER2-Antikörper (Trastuzumab, Pertuzumab) sowie Chemotherapeutika der Gruppe der Taxane sowie ggf. Anthrazykline zum Einsatz. Auch für Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus (zusätzlich zum HER2 positivem Rezeptorstatus) werden die genannten zielgerichteten HER2-Therapien empfohlen. Für die nachfolgende Behandlungslinie wird laut vorliegender Evidenz übereinstimmend das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab Emtansin (T-DM1) empfohlen.

Trastuzumab Emtansin ist zur Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert, die zuvor einzeln oder in Kombination Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Mit Beschluss des G-BA vom 19. Juni 2014 wurde für die Teilpopulation der Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die in Vortherapien mit Anthrazyklinen, Taxanen und Trastuzumab behandelt wurden, festgestellt, dass für den Wirkstoff Trastuzumab Emtansin ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin vorliegt. Für die Teilpopulation der Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die in Vortherapien mit Taxanen und Trastuzumab behandelt wurden (ohne Anthrazykline), wie auch für die Teilpopulation der Patientinnen mit inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, hat der pharmazeutische Unternehmer die erforderlichen Nachweise nicht erbracht. Der Zusatznutzen gilt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie demnach als nicht belegt. Die der zweckmäßigen Vergleichstherapie zugrundeliegenden Leitlinien stellen im Rahmen ihrer Therapieempfehlung für Trastuzumab Emtansin nicht auf eine notwendige Anthrazyklin-Vorbehandlung ab. Auch das zugelassene Anwendungsgebiet Trastuzumab Emtansin fordert keine Vortherapie mit Anthrazyklinen.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz wird Trastuzumab Emtansin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan wie folgt bewertet:

Für die Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit einer Anti-HER2 basierten Therapie behandelt wurden, wird ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit einer Anti-HER2 basierten Therapie behandelt wurden, hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast03 vorgelegt.

DESTINY-Breast03 ist eine randomisierte, multizentrische, offene, kontrollierte Phase-III-Studie, in der Trastuzumab-Deruxtecan mit Trastuzumab Emtansin verglichen wird. Die Studie wird seit August 2018 in 172 Studienzentren und 14 Ländern (Nordamerika, Europa, Australien und Asien) durchgeführt.

In die noch laufende Studie wurden Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom eingeschlossen, die zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium behandelt wurden oder innerhalb von 6 Monaten nach neoadjuvanter oder adjuvanter Behandlung mit einem Trastuzumab- und Taxan-haltigen Regime einen Progress erfuhren, eingeschlossen.

Die 524 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten werden stratifiziert nach Hormonrezeptorstatus (positiv vs. negativ), vorherige Behandlung mit Pertuzumab (ja vs. nein) und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen (ja vs. nein) und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert.

Primärer Studienendpunkt ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Zudem werden Daten zur Mortalität, Morbidität (Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)), zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23) und zu Nebenwirkungen erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte mit dem Datenschnitt vom 21. Mai 2021 vor. Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme legt er zudem Ergebnisse des Datenschnitts vom 25. Juli 2022 vor, der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird.

#### Limitationen der Studie DESTINY-Breast03

Hinsichtlich der Vortherapien in der Studie DESTINY-Breast03 haben 60 % der Patientinnen und Patienten bereits  $\geq 2$  systemische Therapien im metastasierten Stadium erhalten, bei denen es sich überwiegend nicht um Anti-HER-2-Therapien handelt. Ein Bezug auf die Therapieempfehlungen in Leitlinien bei HER2-positivem Brustkrebs weichen die Vortherapien in der Studie DESTINY-Breast03 somit teilweise von den Leitlinienempfehlungen ab. Diese sehen unter anderem eine duale Anti-HER-2-Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab in Kombination mit einem Taxan als die Option der Wahl in der 1. Behandlungslinie vor. In der Studie DESTINY-Breast03 sind nur ca. 60 % der Patientinnen und Patienten mit Pertuzumab

vorbehandelt. Ferner waren in der Studie DESTINY-Breast03 knapp 20 % der Patientinnen und Patienten bereits 2-mal oder häufiger mit einer Anti-HER2-Therapie im metastasierten Stadium behandelt. Dies entspricht einem späteren Behandlungsstadium in der Abfolge der Anti-HER2-Therapien als jenem, auf dem die vorliegende Fragestellung basiert.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie DESTINY-Breast03 operationalisiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan.

Dabei zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. Für Personen < 65 Jahre zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für Personen  $\geq$  65 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Subgruppenergebnisse werden als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Jedoch werden diese nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung insgesamt nach Alter zu differenzieren und entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. In Verbindung mit den zusätzlichen Limitationen der Studie DESTINY-Breast03 hinsichtlich der erfolgten Vortherapien verbleibt jedoch eine relevante Unsicherheit in Bezug auf die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die gesamte Studienpopulation.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben*

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie DESTINY-Breast03 dar. Das PFS wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis ersten Dokumentation einer radiologischen Tumorprogression oder dem Tod der Patientinnen oder Patienten ungeachtet der Todesursache. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Kriterien, Version 1.1).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

#### *Symptomatik*

Die Symptomatik wurde in der Studie DESTINY-Breast03 mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um jeweils  $\geq$  10 Punkte und  $\geq$  15 Punkte für die Zeit bis

zur erstmaligen Verschlechterung und für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Für die EORTC-Fragebögen sind nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte im Dossier darzustellen.

Hinsichtlich der bestätigten Verschlechterung war eine Bestätigung in der Studie DESTINY-Breast03 so operationalisiert, dass eine Verschlechterung als bestätigt galt, wenn sie an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten beobachtet wurde oder bei der letzten Erhebung aufgetreten ist.

In der Studie liegen keine Angaben zur tatsächlich vorliegenden Beobachtungsdauer für den Endpunkt Symptomatik vor. Die unterschiedlichen Beobachtungszeiten zur Symptomatik lassen sich dabei aus den großen Unterschieden in den Behandlungsdauern abschätzen, die im Interventionsarm mehr als doppelt so lang ist wie im Kontrollarm. Des Weiteren, fielen in der Studie DESTINY-Breast03 die Rückläufe des Fragebogens im Vergleichsarm bereits nach wenigen Beobachtungszeitpunkten stark ab. Außerdem ist problematisch, dass in der Studie eine einmalige, bei der letzten Erhebung aufgetretene Verschlechterung als eine bestätigte Verschlechterung gezählt wurde und keine Angaben vorliegen, für wie viele Patientinnen und Patienten die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt festgestellt wurde oder wie diese Fälle zwischen den Behandlungsarmen verteilt sind. In dieser Situation wird potenziell eine bestätigte Verschlechterung im Interventionsarm eine einmalige Verschlechterung im Vergleichsarm gegenübergestellt.

Gleichwohl beide Operationalisierungen („Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ und die „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“) als patientenrelevant angesehen werden, wird vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten zur bestätigten Verschlechterung die Ereigniszeitanalyse zur ersten Verschlechterung herangezogen, da die Auswertungen zur bestätigten Verschlechterung nicht sinnvoll interpretierbar sind.

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Diarrhö zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil für Trastuzumab-Deruxtecan.

Hinsichtlich des Endpunktes Symptome im Armbereich zeigt sich statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Trastuzumab-Deruxtecan.

Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall liegen keine verwertbaren Daten vor, da hier deutlich weniger Patientinnen in die Analysen eingegangen sind und der Anteil an Patientinnen mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf unklar ist. Für alle weiteren vorgelegten Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde über die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Endpunkt Gesundheitszustand Responderanalysen vor, die als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung oder bis zur bestätigten Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte operationalisiert sind.

Die Ergebnisse zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung werden aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten unter den Ausführungen zur Symptomatik als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Für die vorliegende Bewertung werden daher auch für den Endpunkt Gesundheitszustand die Analysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen.

Für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.



In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegt hinsichtlich der Morbidität sowohl ein Vorteil als auch Nachteile von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin vor. Insgesamt ergibt sich kein relevanter Unterschied.

### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie DESTINY-Breast03 mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung und für die Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte oder  $\geq 15$  Punkte vor. Für die EORTC-Fragebögen sind nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte im Dossier darzustellen.

Auch für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden entsprechend den obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik die Analysen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen.

Für die Endpunkte Rollenfunktion und Kognitive Funktion zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan.

Für den Endpunkt Körperbild zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan.

Für die weiteren Endpunkte liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Für die Skala Freude an Sex liegen keine verwertbaren Daten vor.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu allen Skalen lässt sich insgesamt kein eindeutiger Vor- oder Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin hinsichtlich der Lebensqualität feststellen.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

In der Studie DESTINY-Breast03 traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen eingeschlossenen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Für die Endpunkte SUE und schwere UE zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan.

#### *Abbruch wegen UE*

Für den Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Spezifische unerwünschte Ereignisse*

Für die spezifischen Endpunkte Thrombozytenzahl vermindert (schwere UE), Alaninaminotransferase erhöht (schwere UE), Aspartataminotransferase erhöht (schwere UE), Nasenbluten (UE) und Pyrexie (UE) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan vor.

Hinsichtlich der spezifischen UE Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UE), Neutrophilenzahl erniedrigt (schwere UE), Leukozytenzahl erniedrigt (schwere UE), Ermüdung (schwere UE), Übelkeit (schwere UE), Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (UE), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UE) und

Unwohlsein (UE) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil für Trastuzumab-Deruxtecan vor.

Für den Endpunkt Herzerkrankungen (schwere UE) sind in beiden Behandlungsgruppen keine Ereignisse aufgetreten.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin ein Vorteil feststellen.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit einer Anti-HER2 basierten Therapie behandelt wurden, liegen Ergebnisse aus der Studie DESTINY-Breast03 zur Mortalität, Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen, dass durch eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt wird. Für diesen Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Personen < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für Personen  $\geq$  65 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. In Verbindung mit den zusätzlichen Limitationen der Studie DESTINY-Breast03 hinsichtlich der erfolgten Vortherapien resultiert hieraus eine relevante Unsicherheit in Bezug auf die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die gesamte Studienpopulation.

In der Kategorie Morbidität liegen bezüglich der Symptomatik Vor- als auch Nachteile für Trastuzumab-Deruxtecan vor. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ist ein Zusatznutzen nicht belegt. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegt für die Endpunktkategorie Morbidität kein eindeutiger Vor- oder Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin vor.

Insgesamt lässt sich kein eindeutiger Vor- oder Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin hinsichtlich der Lebensqualität feststellen.

Bei den Nebenwirkungen wird für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere UE ein Vorteil für Trastuzumab-Deruxtecan festgestellt. Bei dem Endpunkt Abbruch wegen UE liegt kein signifikanter Unterschied vor. In Bezug auf spezifische unerwünschte Ereignisse bestehen sowohl Vor- als auch Nachteile. Zusammenfassend zeigen die Endpunkte der Nebenwirkungen überwiegend Vorteile für Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin auf.

In der Gesamtbetrachtung zeigen sich Vorteile im Gesamtüberleben und bei den Nebenwirkungen. In der Symptomatik, im Gesundheitszustand sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. In Bezug auf den Vorteil im Gesamtüberleben besteht aufgrund der Effektmodifikation durch das Merkmal Alter eine relevante Unsicherheit hinsichtlich der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die gesamte Studienpopulation. Ferner liegen Unsicherheiten bezüglich der Vortherapien der in die Studie DESTINY-Breast03 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor. Aus diesen Gründen lässt sich Ausmaß des Zusatznutzens in der Gesamtbetrachtung nicht sicher quantifizieren.

Im Ergebnis wird vom G-BA für Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin bei der Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit einer Anti-HER2 basierten Therapie behandelt wurden, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer Studie. In dieser Studie wurde Trastuzumab-Deruxtecan in einem offenen, randomisierten, kontrollierten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab Emtansin verglichen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Mit Ausnahme der Endpunkte Gesamtüberleben, SUE und schwere UE, wird das endpunkt-spezifische Verzerrungspotenzial für die weiteren Endpunkte als hoch eingeschätzt.

Insgesamt wird für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan.

Enhertu wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Trastuzumab-Deruxtecan ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.

Hier wurde das Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, bewertet.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Trastuzumab Emtansin bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens liegen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie DESTINY-Breast03 Ergebnisse im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil. Aufgrund einer Effektmodifikation durch das Merkmal Alter, die sich in Subgruppenanalysen zeigt ( $\geq 65$  Jahre;  $< 65$  Jahre), in Verbindung mit zusätzlichen Limitationen der Studie hinsichtlich der erfolgten Vortherapien verbleibt eine Unsicherheit in Bezug auf die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die gesamte Studienpopulation.

Hinsichtlich der Morbidität und der Lebensqualität liegt kein eindeutiger Vor- oder Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin vor.

Für die Endpunkte SUE und schwere UE wird ein Vorteil festgestellt. Bei dem Endpunkt Abbruch wegen UE liegt kein Unterschied vor. In Bezug auf spezifische unerwünschte Ereignisse bestehen sowohl Vor- als auch Nachteile. Insgesamt zeigen die Endpunkte der Nebenwirkungen überwiegend Vorteile für Trastuzumab-Deruxtecan.

Aufgrund der Effektmodifikation durch das Merkmal Alter besteht eine Unsicherheit in Bezug auf die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die gesamte Studienpopulation. Ferner liegen Unsicherheiten bezüglich der Vortherapien der in die Studie DESTINY-Breast03 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor. Aus diesen Gründen lässt sich Ausmaß des Zusatznutzens in der Gesamtbetrachtung nicht sicher quantifizieren.

Hinsichtlich der Aussagesicherheit wird insgesamt ein Hinweis für den festgestellten Zusatznutzen abgeleitet. In der Gesamtbetrachtung wird ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin festgestellt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch hinsichtlich der Anteilswerte zur Stadienverteilung, der Anteilswerte zum inoperablen Mammakarzinom, der Unklarheit der Übertragbarkeit einer nicht nachvollziehbaren HER2-Positivitätsrate ohne Stadieneinschränkung auf das metastasierte oder inoperable Mammakarzinom und der Anteilswerte für den Erhalt einer Zweitlinientherapie, mit Unsicherheiten behaftet sind.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Enhertu (Wirkstoff: Trastuzumab-Deruxtecan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. November 2022):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/enhertu-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2023).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die Angaben zu den Dosierungen beziehen sich auf die Anwendungen bei Frauen, da Brustkrebs bei Männern relativ selten vorkommt. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der

amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht erwachsener Frauen: 68,7 kg)<sup>2</sup>.

**Behandlungsdauer:**

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Trastuzumab-Deruxtecan	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Trastuzumab Emtansin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

**Verbrauch:**

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Trastuzumab-Deruxtecan	5,4 mg/kg = 370,98 mg	370,98 mg	4 x 100 mg	17,4	69,6 x 100 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Trastuzumab Emtansin	3,6 mg/kg = 247,32 mg	247,32 mg	1 x 100 mg + 1 x 160 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 160 mg

**Kosten:**

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Trastuzumab-Deruxtecan	1	2 405,72 €	1,77 €	229,89 €	2 174,06 €

<sup>2</sup> 4 Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Trastuzumab Emtansin 100 mg	1	1 939,44 €	1,77 €	184,24 €	1 753,43 €
Trastuzumab Emtansin 160 mg	1	3 068,55 €	1,77 €	294,78 €	2 772,00 €

Stand Lauer-Tab: 15. Januar 2023

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe

## **2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Trastuzumab-Deruxtecan eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. Mai 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 27. Juli 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. Juli 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Oktober 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 19. Dezember 2022 statt.

Mit Schreiben vom 6. Dezember 2022 und 19. Dezember 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 11. Januar 2023 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. Januar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Februar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	29. Mai 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	29. November 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2022	Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
Unterausschuss Arzneimittel	19. Dezember 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung und Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	3. Januar 2023 17. Januar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Februar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken